FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 N°

THÈSE

67

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

FROT, Bernard

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Août 1938, à Cormeilles-en-Parisis (S.-&O.)

Présentée et soutenue publiquement le

PURPURA THROMBOPÉNIQUE, THYROÏDOSE INVOLUTIVE, GASTRITE INTERSTITIELLE : UNITÉ AUTO-IMMUNE ?

Président : Mr. M. LAMOTTE, Professeur

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1967

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1967 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

FROT, Bernard

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Août 1938, à Cormeilles-en-Parisis (S.-&O.)

Présentée et soutenue publiquement le

PURPURA THROMBOPÉNIQUE, THYROÏDOSE INVOLUTIVE, GASTRITE INTERSTITIELLE : UNITÉ AUTO-IMMUNE ?

Président : Mr. M. LAMOTTE, Professeur

DUPUYTREN-COPY
9, Rue Dupuytren
Paris (6e)
1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026
LEIDEN
BIBL.
https://archive.org/details/IA41546008_0124

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART d'ALLAINES (F. de), GENNES (L. de), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RENARD (G.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR :..... Daniel BARGETON
2me ASSESSEUR :..... Jean GOSSET

I.- PROFESSEURS

1°)- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a)- Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
- -	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
- -	DOGNON (A.)

MM.

Biophysique médicale	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
- -	KUSS (R.)
- -	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	PEQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
..	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
-	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)

MM.

Biochimie médicale	DÉSGREZ (P.) / DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIERE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) / RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) / SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.) / ROUCAYROL (J.-Cl.) / TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°)- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a)- Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
- - (Boucicaut)	LENEGRE (J.)
Cliniques chirurgicales (Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
(-	N...
(Cochin	LEGER (L.)
(Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	SICARD (A.)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
- - - (Foch)	PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

MM.

Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..... LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca) ..... HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..... DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) ..... TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..... DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P.)

Cliniques médicales
(Bicêtre ..... DEPARIS (M.)
(Broussais ..... MILLIEZ (P.)
(Cochin ..... BROUET (G.)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M.)
(Lariboisière ..... SEZE (S. de)
(Pitié ..... DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R.)
(Saint-Antoine ..... BOUDIN (G.)

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades) MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) ..... JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R.)

Cliniques obstétricales
(Baudelocque ..... LACOMME (M.)
(Saint-Antoine ..... MERGER (R.)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... OFFRET (G.)
- - (Cochin) ..... BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..... AUBRY (M.)

MM.

Clinique de pédiatrie ..... MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..... THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) ..... BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière) ..... DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré) ..... JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin) ..... ABOULKER (P.)
- - (Necker) ..... COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin) ..... DOMART (A.)
- - (Lariboisière) ..... BOUVRAIN (Y.)
- - (Pitié) ..... RAMBERT (P.)
- - (Rothschild) ..... WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais) ..... POILLEUX (F.)

b)- Professeurs à titre personnel :

Hématologie ..... (ANDRÉ (R.)
(BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie ..... GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses ..... BASTIN (R.)
Médecine ..... (AZERAD (E.)
(BOUR (H.)
(GROSSIORD (A.)
(LAMBLING (A.)
(LAUNAY (Cl.)
(PAYET (M.)
(PERRAULT (M.)
(SIGUIER (F.)
(WORMS (R.

MM.

Neuro-chirurgie ..... LE BEAU (J.)
Neurologie ..... LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie ..... PICHOT (P.)
Oto-rhino-laryngologie ..... MADURO (R.)
Pédiatrie ..... (POLONOVSKI (Cl.)
(ROYER (P.)
Pneumo-phtisiologie ..... (KREIS (B.)
(MEYER (A.)
Rhumatologie ..... DELBARRE (F.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

Anatomie ..... CABROL (Ch.)
Anatomie pathologique ..... GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie ..... VOURC'H (G.)
Bactériologie ..... CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale ..... (CARTIER (P.)
(GONNARD (P.)
Biologie médicale ..... HARTMANN (L.)
Hématologie ..... BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses ..... DUPONT (V.)
Physique médicale ..... (COURSAGET (J.)
(GREMY (F.)
Physiologie ..... GIRARD (Fr.)
Stomatologie ..... CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique ..... CHASSAGNE (P.)

III.- PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.Ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr. s. Ch.

IV.- PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique ..... SCHWARTZ (D.)

MM

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr. SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Michel LAMOTTE

Professeur de Thérapeutique appliquée
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin Chef de service de l'Hôpital Lariboisière

Qui nous a inspiré ce travail et a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse,

En témoignage de notre respect et de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.M. SEGRESTAA

Chef de Clinique Assistant
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait l'honneur de diriger ce travail,

En témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse amitié.

A Madeleine SALMON

En témoignage d'amitié.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT

Monsieur le Docteur Y. CACHIN

Monsieur le Docteur A. RUBENS-DUVAL

Monsieur le Professeur F. FLABEAU

Monsieur le Professeur J. HAMBURGER

Monsieur le Professeur J. CROSNIER

Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

Monsieur le Professeur R. MERGER

Monsieur le Professeur A. DOMART

Monsieur le Professeur R. TURPIN

A TOUS NOS MAÎTRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PURPURA THROMBOPÉNIQUE, THYROÏDOSE INVOLUTIVE, GASTRITE INTERSTITIELLE : UNITÉ AUTO-IMMUNE ?

INTRODUCTION

Il s'agit de l'association, chez une jeune fille, de plusieurs manifestations pathologiques : un purpura thrombopénique, une thyroïdose involutive, une gastrite interstitielle, auxquels s'ajoute la présence d'anticorps antinucléaires dans le plasma.

A notre connaissance, aucune autre observation semblable n'existe dans la littérature.

L'association deux à deux de ces maladies a été régulièrement signalée ces dernières années. Sans compter les associations d'une de ces manifestations à une autre maladie auto-immune, nous citerons :

- Anémie pernicieuse (avec sa gastrite atrophique), thyroïdite chronique et anticorps antiglobulines (BASTONIE et NEVE, 1963) ;
- Relations entre l'anémie pernicieuse et la pathologie thyroïdienne à la lumière des études immunologiques (DONIACH et ROITT, 1964) ;
- Thyroïdite de Hashimoto, lupus érythémateux et purpura thrombopénique (MORETTI, 1964) ;
- Associations auto-immunes de la maladie de Hashimoto (GOUDIE, 1965) ;
- Myasthénie grave, thyroïdite de Hashimoto et anémie pernicieuse (SINGER, 1966).

La présence d'auto-anticorps forme un fond commun aux maladies de cette jeune fille. On a, en effet, trouvé des anticorps anti-estomac, antithydoï-

diens et antinucléaires. Les anticorps antiplaquettaires n'ont pu être décelés, mais l'insuffisance de nos techniques actuelles paraît capable d'expliquer cette lacune : 50 % des purpuras thrombopéniques idiopathiques n'ont pas d'anticorps décelables (DAUSSET - COLOMBANI).

Enfin, des anomalies sériques ont été mises en évidence dans la fratrie. Ce fait pose le problème d'une anomalie génétique se révélant par diverses maladies avec auto-anticorps.

Ces trois raisons (associations non rares, "fond commun" d'auto-anticorps, anomalies sériques familiales) font douter que cet ensemble soit dû au hasard.

Cette jeune fille nous permet donc de poser, une fois de plus, le problème de la pathologie dite auto-immune, de son unité, de son pronostic et de son traitement éventuel. Nous rapporterons d'abord cette observation privilégiée. Nous discuterons ensuite la définition exacte de chaque terme de cet ensemble et nous reprendrons pour chacun ses rapports avec d'autres affections auto-immunes. Nous achèverons en examinant quelles sont les possibilités d'unité de cette pathologie tant sollicitée actuellement.

O B S E R V A T I O N

Mademoiselle Monique DOL..., âgée de 17 ans, entre dans le service le 2 Décembre 1963, pour oedèmes d'apparition récente chez une jeune fille atteinte d'un purpura thrombopénique idiopathique.

= Le purpura apparaît pour la première fois en Mars 1958, motivant l'hospitalisation dans un service de pédiatrie. Ce purpura s'accompagne de saignements faciles, d'épistaxis, d'ecchymoses, mais il est isolé: sans autre éruption, ni signe méningé, ni douleurs articulaires, ni adéno-splénomégalie, ni fièvre. Hormis une thrombopénie, les autres examens sont normaux. Aucune intoxication. On conclut donc à un purpura thrombopénique d'étiologie indéterminée. Le traitement (7 transfusions et 20 mg/jour de Prednisone pendant 2 mois $\frac{1}{2}$) amène la régression des symptômes.

= En Janvier 1960, réapparition des pétéchies et des ecchymoses avec 40.000 plaquettes / mm3. La Prednisone les fait remonter à 260.000.

= Nouvelle rechute du purpura en Juillet 1961, mais cette fois avec 260.000 thrombocytes / mm3. C'est à ce moment que l'on trouve un petit goitre diffus, sans aucun signe d'hyper ou d'hypothyroïdie. Il sera traité par 3 comprimés quotidiens de triiodothyronine pendant deux mois.

= Depuis Juillet 1961, la malade ne présente plus aucun trouble hématologique. Elle ne signale

aucun autre antécédent notable personnel ou familial. Elle a été réglée à 15 ans. Les règles sont régulières, abondantes et durent 8 jours.

= C'est vers le mois d'Octobre 1963 qu'apparaissent des oedèmes des membres inférieurs, malléolaires et vespéraux.

Vers le 15 Novembre 1963, à la suite d'une infection dentaire traitée par la pénicilline durant quelques jours, on note une recrudescence des oedèmes. Ils sont alors permanents, atteignant la face et les doigts. Ils s'accompagnent d'un léger amaigrissement (1 kg par mois), d'asthénie notable et de douleurs lombaires. Une discrète albuminurie (0,50 g par litre) aurait été décelée.

= Le 2 Décembre 1963, la malade est donc hospitalisée.

A/- A l'examen, on remarque effactivement la bouffissure du visage et des extrémités, assez frappante chez cette grande fille maigre (52 kg pour 172 centimètres).

Il s'agit d'un faux oedème élastique, s'accompagnant de troubles cutanéo-phanériens ; la peau est sèche et rugueuse ; les cheveux secs tombent facilement ; la queue du sourcil est dépilée.

L'aspect est celui d'une hypothyroïdie et on retrouve nombre d'autres signes : la frilosité importante, la constipation, le caractère calme avec bouffées d'irritation. Par contre, il n'y a pas de déficit intellectuel, puisque après son certificat d'études primaires la jeune fille a suivi durant 3 ans des cours de sténo-dactylographie et travaille depuis un an à la satisfaction de ses employeurs.

Le corps thyroïde est augmenté de volume de façon diffuse et modérée ; la malade signale qu'il a été plus gros, variable selon les jours. Il n'est ni douloureux, ni vasculaire, ni nodulaire. Sa con-

sistance ferme est celle d'une thyroïde normale.

B/- Les examens complémentaires confirment ces données cliniques. Il s'agit bien d'une grande hypothyroïdie :

Métabolisme basal sous Nembutal : diminué de 30 %
Cholestérolémie : 2,65 g o/oo
Lipidémie .....: 8,8 g o/oo

Fixation d'Iode^{131} par le corps thyroïde :
Après 2 h.30 : 3 %
Après 24 h. : 3 %

Iodémie à la 24e heure : 1,5 γ pour 100 ml, dont 13 % sous forme de T3.

Cartographie thyroïdienne : fixation nulle le 1/2/1964 (avant traitement).

C/- Le reste de l'examen somatique est normal.

1/- On a éliminé une autre endocrinopathie. Certes, on aurait pu retenir, en faveur d'un éventuel déficit hypophysaire :

- une anémie entre 2.500.000 et 3.500.000 avec pâleur,
- une dépigmentation du mamelon,
- des 17-cétostéroïdes urinaires un peu bas : 4,6 mg/24 h. de dihydro-épiandrostérone.

Mais le dosage des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires est normal (6,9 mg / 24 h. de cortisone), ainsi que celui des gonado-stimulines urinaires ($<$ 25 Unités Souris / 24 h.).

Enfin, il n'y a pas d'aménorrhée et le développement pubertaire est normal.

2/- Les oedèmes doivent probablement être rattachés à l'hypothyroïdie. En effet, les fonctions rénales sont correctes avec :

- une azotémie à 0,30 g par litre ;
- des clearances normales :
  - de l'urée ..... 133 ml/mn
  - de la créatinine ..... 134 ml/mn

. du P.A.H. ..... 420 ml/mn

avec un débit urinaire respectivement de 11,1 , 1,75 et 4 ml/mn ;

un urogramme normal enfin.

L'albuminurie n'a pas été retrouvée lors de ce premier séjour. Elle apparaîtra ultérieurement, intermittente et toujours inférieure à 1 g/24 h.

3/- Notons encore, lors de cette hospitalisation, une infection urinaire à colibacilles, sans dysurie vraie, mais avec un débit de 5.590.000 leucocytes et 156.000 hématies par minute. Cet épisode régresse sans séquelle après 4 millions de Colimycine pendant 10 jours. Avant et après lui, les culots urinaires sont normaux.

4/- Il n'existe pas, à ce moment, de trouble hématologique majeur.

a)- Hémogrammes : 3 examens successifs montrent cependant une anémie croissante. (Cf. Tableau N° I).

TABLEAU Nº I

Dates	3/12/1963	10/12/1963	12/12/1963	20/12/1963
Hématies	3.740.000	3.160.000		2.550.000
V.G.	1,02			
Réticulocytes			2 %	
Leucocytes	8.000	8.000		8.800
Polynucléaires - Neutrophiles - Eosinophiles - Basophiles	 55,4 % 4 % 1 %	 60 % 4 % 1 %		
Lymphocytes Monocytes	39 % 1 %	35 % 1 %		
Plaquettes	260.000			
Hématocrite			28 %	

b)- Hémostase :

- Temps de Howell : 1 mn. 45 pour un témoin à 1 mn 30.
- Complexe prothrombique : Global ..... 60 %
  Prothrombine .... 60 %
  Proconvertine ... 70 %
  Proaccélérine ... 85 %
- Consommation de la prothrombine, 4 heures après coagulation du sang veineux en verre siliconé ..... 25 %
  (normalement les 2/3 du taux de prothrombine initial).

Rétraction du caillot normale (totale à la 3me heure à 37° C).

Lyse du caillot nulle à la 24e heure.

- Fer sérique : 63 mg par 100 ml.
  Saturation de la sidérophiline : 21 %.
- Electrophorèse de l'hémoglobine : Hb de type A.
- Groupe sanguine A Rh +.
- Aspect normal des clichés du crâne et des mains.

D/- Mais surtout, deux faits attirent l'attention : il existe une vitesse de sédimentation très accélérée et une hypergammaglobulinémie.

1/- La V.S., mesurée le 3 et le 20 Décembre 1963, est respectivement à 58 et 55 mm dans la première heure et 101 et 105 dans la deuxième heure.

Cette accélération est trop importante pour être rattachée uniquement à la petite anémie et à l'infection urinaire.

2/- L'indice d'haptoglobine est à 1,50.

3/- Les protides totaux (72 g par litre) se répartissent ainsi sur la bande électrophorétique:

Albumine ..... 48 %
Globulines alpha 1 .... 3 %
" alpha 2 .... 11 %

Globulines bêta ..... 12,5 %
Globulines gamma ..... 25 %

4/- A l'immuno-électrophorèse, on constate :

- une augmentation nette des gamma-globulines,
- une augmentation modérée de la bêta-2 A macroglobuline,
- une bêta-2 A globuline sensiblement normale.

5/- La recherche de cellules L E est négative à trois reprises.

La réaction de Waaler-Rose est négative.

La réaction du latex (en tubes) est positive entre 1/200e et 1/2.000e.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

Une première recherche de facteurs antinucléaires, par immunofluorescence, est négative.

6/- Ces modifications protéiques suggèrent l'existence d'une affection à (ou avec) auto-anticorps ; une première recherche d'anticorps anti-thyroïdiens est demandée.(Dr. EYQUEM) :

- Réaction de précipitation sur gélose : négative.
- Réaction d'hémagglutination passive : ++ au 1/320e.

7/- Une étude plus complète est alors envisagée. Pendant ce temps, la malade est traitée :

- du 4 au 19 Février 1964, elle reçoit 20 mg par jour d'extrait thyroïdien ;
- avec 15 mg de Prednisone quotidiennement, à partir du 11 Février.

Les signes d'hypothyroïdie s'effaceront alors rapidement et l'équilibre sera maintenu dès le 19 Février 1964, avec 2 mg par jour de Thyroxine.

= La biopsie du corps thyroïde sera retardée durant plusieurs mois, du fait de la réapparition du purpura thrombopénique. En Février 1964, la malade

est réhospitalisée d'urgence après plusieurs jours de métrorragies abondantes. Elle a des gingivorragies ; elle est couverte d'ecchymoses sur les membres inférieurs, surtout avec des éléments purpuriques. L'anémie est importante. Au cours de ce séjour (du 18 Février au 5 Mars 1964), l'essentiel de la thérapeutique sera :

- 3 litres de sang et 2 transfusions de plaquettes.
- Corticoïdes : Prednisone, 20 mg par jour, et Dexaméthasone en perfusion I.V..
- Ainsi que les 3 premiers jours : acide epsilon-aminocaproïque, benzogynestryl 10 mg/jour, post-hypophyse 10 u/jour.

A/- Ainsi voit-on l'état de la malade s'améliorer cliniquement et sur les examens biologiques reportés sur les tableaux ci-dessous.

TABLEAU Nº 2

HEMOGRAMMES

Dates	18/2/ 1964	19/2/ 1964	20/2/ 1964	22/2/ 1964	27/2/ 1964
Hématies		1720.000	1580.000	3580.000	4890.000
Leucocytes		8.800	9.000	13.600	15.800
Poly. neutro.		52 %	80 %	90 %	54 %
éosino.			2 %		2 %
baso.			0 %		
Lymphocytes		43 %	15 %	9 %	37 %
Monocytes		4 %	1 %	1 %	7 %
Plaquettes		107.500			20.000
Hématocrite	10 %				

TABLEAU Nº 3

HEMOSTASE

Dates	19/2/1964	27/2/1964
Plaquettes	30.000	20.000
Rétraction du caillot	Légèrement diminuée (anémie +++)	normale (?)
Lyse du caillot	nulle	nulle
Complexe prothrombique		
Méthode globale (Quick)	70 %	70 %
Prothrombine	90 %	100 %
Proconvertine et Prover Stuart	> 100 %	> 100 %
Proaccélérine	> 100 %	100 %
Prothrombine restant dans le sérum 4 h. après la coagulation en verre siliconé	33 %	42 %
Consommation de la prothrombine	57 %	58 %
Temps de Howell :		
- Témoin	1' 30"	1' 30"
- Malade	1' 30"	1' 45"
Facteur stabilisant la fibrine	légèrement diminué	légèrement diminué

La V.S. est à 12 et 33 mm pour les 1e et 2e heures, le 20 Février 1964.

B/- Une étude immuno-hématologique est faite le 24 Février, par Monsieur DAUSSET.

1/- Il n'y a pas d'anticorps antihématies, comme en témoignent :

- les tests globulaires :

Test de Coombs direct : négatif.
Agglutination à 37° C en milieu albumineux des hématies malades traitées par un enzyme : négative.

- les tests sériques :

Agglutination à 37° C en milieu albumineux des hématies étrangères traitées par un enzyme : négative.

Recherche d'agglutinines froides complètes : négative.

2/- Il n'y a pas d'anticorps antiplaquettes : l'absence de thrombo-agglutinines froides et chaudes, la négativité de la consommation indirecte de l'antiglobuline en font foi.

3/- Par contre, il existe pour les leucocytes :

- une faible leuco-agglutinine (1 variété sur 6 testées) ;
- la consommation indirecte de l'antiglobuline est nulle.

4/- En conclusion : cette leuco-agglutinine incitera à ne transfuser désormais que du sang dit "déleucocyté".

C/- Enfin, le fond d'oeil révèle une hémorragie péripapillaire à droite. Le reste est normal à droite et à gauche.

D/- Durant ce séjour hospitalier, après rétablissement de l'équilibre hématologique, on refait un bilan thyroïdien :

- Le Dr. EYQUEM ne retrouve pas d'anticorps antithyroïdiens :
ni à la réaction de précipitation sur gélose,
ni à la réaction d'hémagglutination passive.
- Le métabolisme basal sous traitement est à -1 % le

3 Mars 1964. Il sera à +4 % le 4 Avril 1964.

E/- Après quelques mois d'observation, le maintien d'un taux suffisant de plaquettes sous Prednisone (172.000 / mm3 en Juillet 1964) et l'absence de tout syndrome hémorragipare permettent non seulement 7 extractions dentaires, mais encore la biopsie du corps thyroïde :

1/- La ponction à l'aiguille n'a retiré qu'une goutte de liquide contenant des lymphocytes, de très rares plasmocytes, de très rares amas de cellules thyroïdiennes.

2/- La drill-biopsie a retiré un petit fragment :

"Fragment de glande thyroïde formée par de petites vésicules bordées par un épithélium aplati, rarement cubique, contenant de la colloïde qui prend assez bien l'APS, sans vacuole de résorption. Le tissu fibreux intervésiculaire est assez développé et contient quelques foyers de cellules rondes. La vascularisation est suffisante, mais les capillaires sont peu visibles".

3/- Une nouvelle recherche d'anticorps antithyroïdiens (Dr. EYQUEM) est demandée en Novembre 1964.

Réaction de précipitation en gélose : négative.
Réaction d'hémagglutination passive : positive au 1/5.000e.

4/- Le tableau N° 4 résume les résultats de ces trois recherches.

TABLEAU N° 4

Dates	18/12/1963	6/3/1964	17/11/1964
Précipitation sur gélose	-	-	-
Hémagglutination passive	++ au 1/320e	-	+ au 1/5.000e

5/- Une positivité à 1/250.000 fut retrouvée à cette époque. Nous verrons plus loin quelle est la valeur de ces taux.

F/- Par ailleurs, voici les résultats hématologiques de Juillet 1964 :

- Prothrombine : 95 %
- Isocoagulabilité au test de tolérance à l'héparine.
- Hémogramme :

Hématies : 4.770.000 / mm3
Leucocytes : 9.800 / mm3
avec 70 % de polynucléaires neutrophiles et
3 % d'éosinophiles.
Plaquettes : 162.000 / mm3

- Médullogramme :

• Granulocytes :

Myéloblastes	1,25
Promyélocytes	2
Myélocytes neutrophiles :	22,5
éosinophiles :	3,5
Métamyélocytes neutrophiles :	3,5
Polynucléaires neutrophiles :	40,5
éosinophiles :	2
basophiles ...	--

• Normoblastes :

Proérythroblastes	0,5
Erythroblastes baso.	1
Erythro. polychromes	4,25
Erythro. orthochromes ...	5,75

• Leucocytes hyalins :

Monocytes	0,75
Plasmocytes	1,5
Cellules histiocytaires :	--
Lymphocytes	11

• Pas de cellules anormales.

. On n'a aucune notion de l'état des mégacaryocytes.

Mais en Janvier 1965, une numération-formule sanguine montre l'existence de macrothrombocytes et de formes allongées, ainsi qu'une agglutination en groupes de 3-4.

G/- Une étude immunologique est demandée à Madame le Dr. DONIACH.

- Anticorps antithyroïdiens : Février 1965.

. Réaction d'hémagglutination avec la thyréoglobuline ..... + 1/40

. Anticorps anticolloïdes à l'immunofluorescence ..... ++

. Présence d'anticorps anticytoplasmiques retrouvée par immunofluorescence ++ et fixation du complément ..... + 1/16

Titres modérément élevés.

- Anticorps antirénaux :

. Réaction "auto-immune complément fixation" faite avec des extraits de reins : négative.

. Fluorescent test Kidny cytologic : négatif.

- Anticorps anti-estomac :

. En immunofluorescence ++

. Réaction de fixation du complément : positive au 1/28e.

Titres élevés.

- Anticorps anti-facteur intrinsèque ?

Conclusion de Mme DONIACH : "Ces résultats des anticorps anti-thyroïdiens sont typiques d'une thyroïdite juvénile. Il faudrait établir un bilan de la fonction gastrique".

H/- On a donc recherché une altération possible de la muqueuse gastrique, asymptomatique jusque là (Mars 1965).

- Etude de la sécrétion gastrique (Dr. ZEITOUN) :

Elle se caractérise par de petits volumes et une achlorhydrie chimique. Cependant, la sécrétion de HCl est effective, car sur certains échantillons elle peut neutraliser toute la sécrétion alcaline et faire descendre le pH jusqu'à 3,5. Ceci témoigne de la persistance d'un certain nombre de cellules pariétales.

- Gastro-biopsie (Dr. POTET) :

La biopsie a prélevé 3 fragments de muqueuse fundique et un fragment de muqueuse antrale à la limite du fundus. Cette muqueuse mesure en moyenne 0,8 mm d'épaisseur ; elle présente une discrète gastrite interstitielle avec, par endroits, atrophie des fibres glandulaires. Cependant, le parenchyme glandulaire ne paraît pas présenter de dédifférenciation importante. Le compte des cellules acides est malheureusement impossible, le fragment fixé dans le Regaud étant un fragment antral.

Conclusion : Gastrite interstitielle avec discrètes altérations parenchymateuses.

Ainsi, on ne retrouve pas, à l'histologie, l'atrophie gastrique qu'on aurait pu attendre devant un tubage aussi altéré.

I/- L'étude immuno-hématologique a été également reprise de façon très complète :

- Recherche d'anticorps anti - A D R N par la réaction de précipitation en ring test et la réaction de floculation des particules de bentonite : négative.

- Réaction d'agglutination des particules de latex avec nucléoprotéines : négative.

- Recherche de facteurs antinucléaires par immunofluorescence positive deux fois de suite à huit mois

d'intervalle (en Février et Octobre 1965) à 1/100e, avec un mélange de deux variétés d'anticorps, l'un donnant un aspect homogène des noyaux, l'autre, prédominant, réagissant avec un constituant nucléolaire.

- Recherche d'anticorps anti-hématies, anti-leucocytes et anti-plaquettes, par les techniques précitées (Dr. DAUSSET), négative en Octobre 1965, lors d'une poussée de thrombopénie.

A propos de ces anticorps anti-érythrocytaires, le Professeur SELIGMAN, en Février 1965, note l'absence d'anémie, le taux normal de réticulocytes et le test de Coombs négatif, contrastant avec la bilirubinémie à 7,5 mg dont 4,5 benzéno-extractible. Une recherche d'auto-anticorps anti-érythrocytaires par la technique très sensible à la broméline est donc demandée (auto-anticorps chauds). Elle est négative.

Un tableau va nous permettre de récàpituler les différentes étapes de cette enquête immunologique.

TABLEAU Nº 5

	Déc. 1963	Fév. 1964	Août 1964	Nov. 1964	Fév. 1965	Oct. 1965
AC. antinucléaires - anti-ADRN -agglutination des particules de latex avec une nucléoprot. - Facteur antinucl. (immuno-fluoresc.)	(-)			(-) (-) + 1/50	(-) (-) 2 variétés +1/100	(-) (-) + 1/100
Immuno-hématologie - AC. antihématies - test à la Bromeline - AC. antiplaquettes - AC. antileucocytes		(-) (-) + (leuco-agglutinine faible)			(-)	(-) (-) (-)
B.W. Waaler-Rose Latex Cell. LE	(-) (-) 1/200 < + < 1/200 (-) (-) (-)				(-) (-) (-)	
Electrophorèse prot. totaux (g/p) Albumine % Globuline %	72 48 α_1 3 - β 12,5 α_2 11 - γ 25,5		69 55 α_1 3 - β 11 α_2 9 - γ 22		78 42 α_1 2 - β 9 α_2 6,5 - γ 18,5	
Immuno-électrophorèse	γ ↗ nettement β_2 macro-glob. modérément ↗ β_2A glob.: nle			γ ↗ 18 g o/oo γ macro-glob. modérément ↗ pas de paraprotéine		
V.S.	50 - 100	12 - 34				

= En Octobre 1965, une étude de la survie des plaquettes marquées est réalisée au décours d'une nouvelle poussée de purpura, dont voici l'histoire :

A/- Alors que cette jeune fille ne se plaignait que de quelques épigastralgies mineures et récentes, apparaît une éruption purpurique symétrique aux deux membres inférieurs. Puis, les règles surviennent avec 10 jours d'avance ; leur abondance impose l'hospitalisation. Les hémogrammes les plus marquants sont reportés sur le tableau N° 6.

TABLEAU Nº 6

Dates	11 Oct.	15 Oct.	19 Oct.	27 Oct.	4 Nov.	11 Nov.	6 Déc.
Hématies	3730000	2210000	3700000	4125000	3840000	3740000	4450000
Leucocytes	9500	4500	8100	12000	17100	9000	9900
Plaquettes	75600	29000	18500	65000	91800	96000	119000

B/- L'examen d'hémostase du 19 Octobre 1965 montre :

- 10.000 plaquettes / mm3,
- une rétraction du caillot presque nulle,
- un complexe prothrombique plasmatique normal,
- une consommation de prothrombine effondrée à 19 %,
- un temps de Howell à 2'15", alors que le témoin est à 1'30".

Par ailleurs, le facteur stabilisant la fibrine est normal.

Il n'y a ni fibrinolyse ni anticoagulant circulant.

C/- C'est finalement le 29 Octobre, après

18 jours d'hospitalisation et 10 de traitement intensif par transfusions et Prednisone (60 mg/jour), que le Dr. Y. NAJEAN étudie la survie des plaquettes marquées. On constate :

- Taux de plaquettes : 70.000
- Transfusion de plaquettes d'un donneur normal marquées par 30 millicuries de chrome 51.
- Durée de vie : un jour (normale de 8 à 11 jours).
- Taux de plaquettes circulantes :
  - après 1 heure : 1,7 % (normale de 10 à 20)
  - après 3 heures : 0,65 %
  - après 24 heures : 0,20 % (normale de 15 à 40)
- Très peu de séquestration visible, parallèle dans le foie et la rate.

Le très faible taux de plaquettes circulantes amène à faire certaines réserves. L'origine de ce faible taux est soit une erreur de technique dans la préparation des plaquettes transfusées, soit une immunisation de la patiente liée à ses transfusions antérieures. Les plaquettes qui circulent le font peu de temps et la captation paraît mixte, hépato-splénique.

= La malade est sortie le 7 Décembre 1965. Elle est suivie à la consultation du Professeur LAMOTTE. Elle va bien. On note cependant :

- un pôle de rate perceptible à la palpation,
- une discrète imprégnation cortisonique. La Prednisone sera d'ailleurs arrêtée en Mars 1966.

= Une enquête familiale a porté sur les ascendants directs et les 8 frères et soeurs (Dr. A. CANNAT, Dr. M.F. KAHN).

A/- Un nombre modéré d'anomalies a été relevé :

Tableau N° 7 : L'incidence d'anticorps antinu-

cléaires est très supérieure à la normale, même en ne tenant compte que des réactions égales au 1/10e. La positivité du facteur rhumatoïde semble également un élément pathologique chez 3 membres de la fratrie.

B/- Enfin, notons encore trois ordres de faits :

- 5 membres de la famille ont une éosinophilie supérieure ou égale à 5 %.
- 1 seul membre a une réticulocytose inférieure à 2%.
- La relative symétrie des anomalies de la malade et de sa soeur, Jacqueline LEN... (anticorps antinucléaires, antithyroglobulines, facteur rhumatoïde).

C/- Toute cette famille est bien portante à l'heure actuelle.

TABLEAU Nº 7

Avril 1965

FAMILLE DOL...

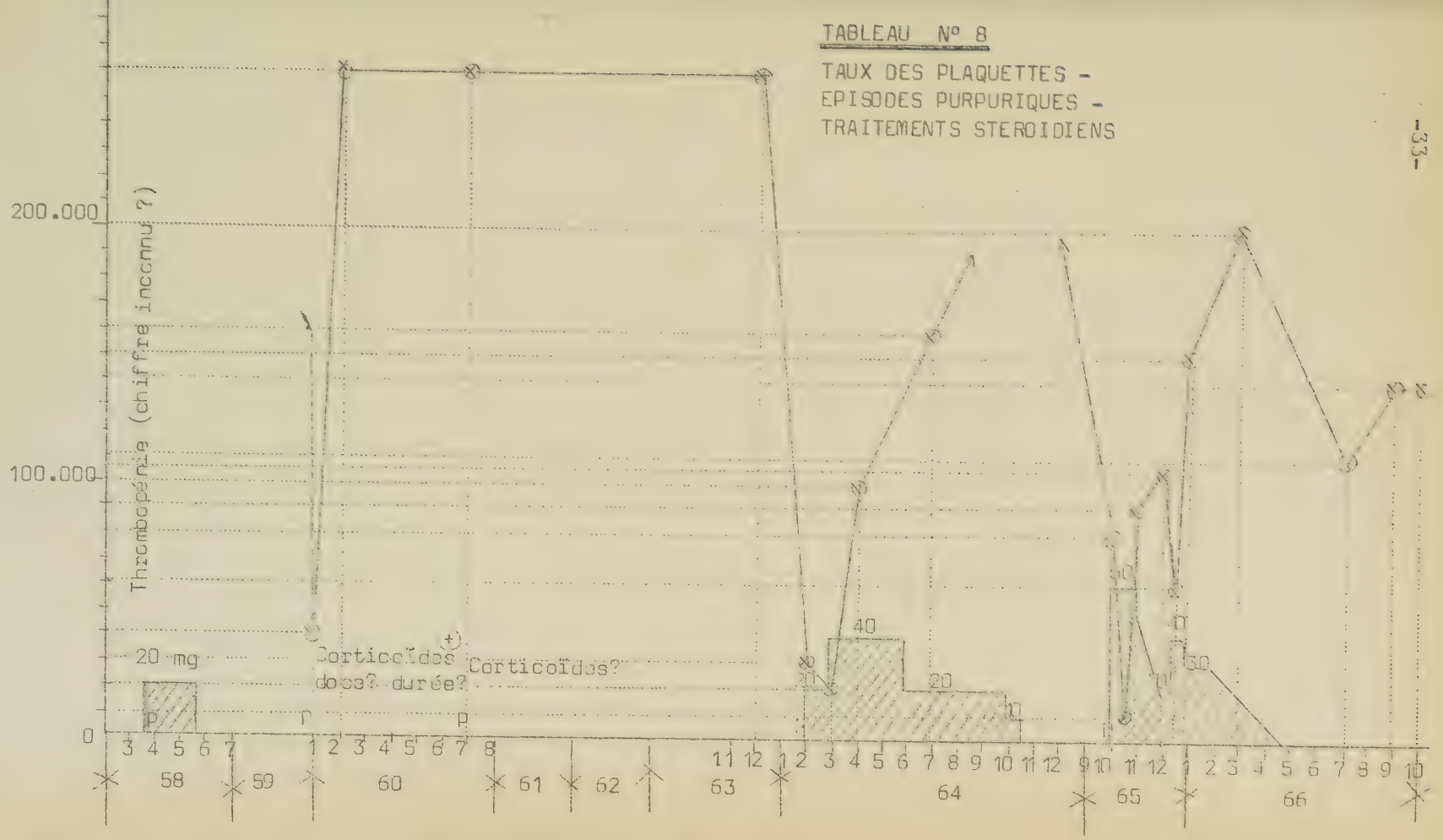
NOM	LIEN de PARENTE	M. F. S.	Anticorps antinucléaires			Anticorps anti-estomac (Imm.Fluo)	Anticorps antithyroglobuline (Hém.Pass)	Facteurs rhumatoïdes	Immuno-électrophorèse	Etude immuno-hématologique			B.W.
			Immunofluorescence	Anti DNA	Anti NP					Coombs	Plaq. C_4G (1)	Leucocytes CAG	
MONIQUE	Propositus	GR: 4050000 - GB: 5000 Réticulo 0,5% - Poly 49 % Plaq. 195000 M - Eosino 5%	+ à ++ 1/100 H - N (4)	-	-	++ FC 1/128	+++ C_6 1/250000 E_7 1/5000	Latex + 1/320 WR. -	γ G ↗ ++ M ↗ ± à + α A N (2)	-	-	+	-
CLAUDE	Frère	GR: 4600000 - GB: 6000 Réticulo 0,6% - Poly 49 % Plaq. 26000M - Eosino 6 % Neutro 42%	± M 1/1 (5)	-	-	-	-	-	N	NF (3)	-	NF	-
ALAIN	Frère	GR: 4200000 - GB: 5800 Plaq. 310000 M - Poly 54% Réticulo 0,2% - Eosino 3%	± M 1/1	-	-	-	-	Latex + 1/160 WR. -	γ G et M ↗ ± α A N	NF	NF	NF	NF
DANIEL	Frère	GR: 4350000 - GB: 5600 Plaq. 210000M - Poly 64 % Réticulo 0,4% - Eosino 13%	± à + M 1/10	-	-	-	-	-	N	NF	NF	NF	NF
GUY	Frère	GR: 4900000 - GB: 5800 Réticulo 0,5% - Poly 69 % Plaq. 210000M - Eosino 2%	± M 1/1	-	-	-	-	-	N	-	-	-	-

YVES	Frère	GR: 4900000 - GB: 7300 Réticulo 1,5% - Poly 50 % Plaq. 200000 - Eosino 10% Qq. macrothrombocytes	-	-	-	-	-	Latex ± 1/10 Vérifié WR. -	N	-	+	-	-
YVETTE BUS... 1 fille le 28/ 1/1965	Soeur	GR: 4300000 - GB: 8000 Réticulo 0,5% - Poly 79 % Plaq. 320000M - Eosino 5%	+ 1/10 H.M	-	-	-	-	N	NF	+	+	+	-
JACQUE- LINE LIN...	Soeur	GR: 4600000 - GB: 11200 Réticulo 0,3%- Poly 69 % Plaq. 300000 M-Eosino 2 %	+ 1/10 H.M	-	-	Sérum épuisé	± à + 1/2500 C	+ 1/320	N	-	-	-	-
JEAN- PIERRE	Frère	GR: 4620000 - GB: 10.400 Réticulo 0,5% - Poly 64 % Plaq. 230000 M-Eosino 2 %	-	-	-	-	-	-	± Mapto ... 1/8 Reste N	NF	-	-	-
HENRI	Père	GR: 4500000 - GB: 6000 Réticulo 0,3 %- Poly 53 % Plaq. 350000 M- Eosino 2%	± M 1/1	-	-	-	-	-	... ± à + Reste N	NF	+	+	-
HELENE	Mère	GR: 4300000 - GB: 8800 Réticulo 2% - Poly 66 % Plaq. 240000 M- Eosino 10%	-	-	-	-	-	-	... ± à + Reste N	NF	+	+	-

(1) Consommation de l'antiglobuline
(2) Normal
(3) Non fait
(4) Haut
(5) Modéré
(6) C = Mmo Cannat
(7) E = Dr. Eyquem

TABLEAU Nº 8

TAUX DES PLAQUETTES -
EPISODES PURPURIQUES -
TRAITEMENTS STEROIDIENS



C O M M E N T A I R E S

DISCUSSION DES FAITS OBSERVÉS

Quelques réflexions semblant nécessaires devant la coexistence de ces trois maladies :

- un purpura thrombopénique idiopathique apparu dans l'enfance,
- une thyroïdose involutive succédant à un goitre apparu dans l'adolescence,
- une gastrite interstitielle dont les signes cliniques apparaissent après qu'un diagnostic immunologique et histologique ait été posé,
- la présence d'anticorps antinucléaires couronnant cet ensemble.

o o

I- LE PURPURA THROMBOPENIQUE IDIOPATHIQUE.

A- Situation nosologique de ce purpura.

On peut éliminer un purpura d'origine infectieuse sur l'absence de fièvre et de tout syndrome infectieux.

Un syndrome de Schönlein-Henoch aurait pu être évoqué sur la topographie aux membres inférieurs et l'aspect pétéchial de l'éruption, lors de la toute première poussée. Mais l'absence d'arthralgies et

surtout la thrombopénie ont fait rejeter cette hypothèse.

Devant l'accélération de la vitesse de sédimentation, les anomalies protidémiques, il a fallu écarter les purpuras dysglobulinémiques sur la clinique, l'électrophorèse et l'immuno-électrophorèse.

Enfin, l'absence de carence vitaminique, le temps de saignement allongé mais associé à d'autres anomalies de la crase témoignent contre un purpura d'origine vasculaire.

En fait, le simple taux des plaquettes, toujours très bas lors des poussées (souvent inférieur à 100.000 / mm3), l'aspect de l'éruption associée à des ecchymoses, à des hémorragies, notamment lors des règles, l'allongement du temps de saignement, l'intégrité du complexe prothrombique, tout le contexte est en faveur d'un purpura thrombopénique.

L'intégrité du myélogramme écarte la possibilité d'une hémopathie maligne, d'une aplasie médullaire.

L'absence de splénomégalie décelable au tout début de la maladie n'est pas en faveur d'un syndrome d'"hypersplénisme".

Contre un purpura thrombopénique thrombotique, on peut retenir l'absence de fièvre, d'accidents neurologiques et de signes rénaux. (La protéinurie n'est apparue qu'après plusieurs années d'évolution ; elle est restée très modérée et transitoire). De plus, il n'y a pas d'anémie en dehors des poussées. Le taux des réticulocytes est normal. Le test de Coombs négatif contrasterait avec la bilirubinémie à 7,5 mg, mais la recherche d'anticorps anti-érythrocytaires par la très sensible technique à la broméline est restée infructueuse.

Cette jeune fille n'a jamais eu les oreillons. Aucune atteinte virale n'a précédé la première poussée de purpura (ni hépatite, ni mononucléose infectieuse, ni varicelle, ni rubéole, ni rougeole),

Elle ne prenait aucun antipyrétique, aucun antibiotique.

Il ne s'agit pas non plus d'une thrombopathie, les examens hématologiques l'ont abondamment prouvé.

Nous en sommes ainsi réduit à deux étiologies : le lupus érythémateux disséminé et l'idiopathie. Hormis l'hypergammaglobulinémie et l'existence d'anticorps antinucléaires, nous n'avons aucun argument pour étayer cette hypothèse à laquelle nous reviendrons cependant.

De toute évidence, c'est à un purpura thrombopénique idiopathique que nous avons affaire, dans sa forme intermittente, puisque le nombre des plaquettes est normal entre les rechutes et qu'il y a eu cinq rechutes en tout, échelonnées entre 1958 et 1966.

On sait que le purpura thrombopénique idiopathique s'accompagne, dans environ 50 % des cas, d'anticorps antiplaquettes. Il y aurait donc 2 maladies que rien ne permet de différencier, si ce n'est la présence ou l'absence de ces anticorps. Plusieurs méthodes permettent de les déceler. Ce sont actuellement celles utilisant la consommation de l'antiglobuline qui ont la vedette : soit le test indirect avec des plaquettes étrangères sensibilisées par le sérum du malade ; soit, mieux encore, le test direct sur les propres plaquettes du malade. Tout a été négatif dans notre cas. Ce fait se produit assez fréquemment : 70 % de positivité pour STEFFEN, 50 % pour DAUSSET, 57 % pour VAN DER WIEL. La substance ainsi mise en évidence dans les cas positifs est, pour DAUSSET, une gammaglobuline ayant une nette spécificité d'espèce et de tissu, qui ne se rencontre pratiquement que dans les thrombopénies. Bien qu'il ne puisse exclure que l'apparition de cette substance soit la conséquence de la thrombopénie, il lui attribue cependant une valeur pathogène probable. Mais ce test n'est qu'un test global. Cet auteur trouve "qu'il est logique de penser que ce sont des difficultés techniques qui empêchent encore de mettre en évidence la substance sérique dans beaucoup de cas négatifs". Enfin, on aurait trouvé moins de A et plus de O dans les cas

positifs, et rappelons que Monique DOL... est du groupe A.

B- Etude des associations de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) avec d'autres affections à auto-anticorps.

Voici, résumés, quelques cas puisés dans la littérature.

1/- SIEGEL et collaborateurs, en 1958, signalent l'histoire d'une lupo-érythémato-viscérite se présentant comme un purpura thrombopénique idiopathique.

Cliniquement, il s'agit d'un PTI très hémorragique, chez une jeune fille de 16 ans.

Biologiquement, outre l'anémie et la thrombopénie, il y a une leucopénie (4.800/mm3), un B.W. dissocié, une hyperglobulinémie.

La maladie lupique n'est pas évoquée, l'évolution est récidivante. Le traitement repose sur les corticoïdes et les transfusions compensatrices.

Les récidives conduisent à la splénectomie.

Dans les suites, apparaît un lupus érythémateux disséminé (LED) typique avec un syndrome néphrotique.

2/- En 1961, les Archives serbes de Médecine rapportent le cas inverse :

Sur une lupo-érythémato-viscérite évoluant depuis 4 ans, apparaît un PTI avec en plus une thrombasthénie et une discrète fibrinolyse. Une hémorragie cérébrale emporte la malade.

La Prednisone, même à fortes doses, lors de l'évolution finale, n'a pu enrayer la maladie.

3/- Le cas rapporté par SIGUIER et collabora-

teurs, en 1961, est identique au premier.

C'est une splénectomie "illégitime et prématurée" pour un PTI déclaré 2 mois plus tôt, qui déclenche, aidée d'une lucite, un LED typique cliniquement et biologiquement. La malade meurt en 2 mois.

Les auteurs accusent le traumatisme opératoire comme facteur déclenchant de la maladie finale.

4/- En 1964, MORETTI rapporte un cas associant une thyroïdite de Hashimoto, un lupus érythémateux et un purpura thrombopénique.

Une gitane de 57 ans est hospitalisée pour hémiplégie pithiatique. A l'examen, on trouve un lupus érythémateux chronique, un goitre, une tendance hémorragique.

Les examens complémentaires révèlent une thyroïdite inflammatoire type Hashimoto, histologiquement et immunologiquement confirmée, une thrombopénie avec des anticorps anti-plaquettes, un phénomène de Hazerick deux fois observé, quelques cellules LE décelées une seule fois.

Tels sont les faits réunis à propos du purpura de notre malade.

II- LA THYROIDOSE INVOLUTIVE.

Est-il besoin de rappeler l'intérêt porté, aujourd'hui, à ces thyroïdites chroniques, tout particulièrement à celle de Hashimoto ? Aussi faut-il bien situer notre cas dans cette nosologie.

A- Situation nosologique.

1/- Les thyroïdites subaiguës et chroniques sont des maladies inflammatoires aspécifiques, évoluant en général vers une sclérose et une hypothyroïdie plus ou moins marquées. Mais reprenons briè-

vement les descriptions de ces diverses thyroïdites :

. En 1904, DE QUERVAIN décrit la thyroïdite qui porte encore son nom, - maladie qui touche bien plus souvent les femmes à l'âge de la ménopause que les jeunes et que les hommes. Après une affection des voies respiratoires, mais parfois pour une autre cause ou même d'emblée, se déclare une thyroïdite aiguë avec goitre éventuellement nodulaire. L'hypothyroïdie est plus rare que l'hyperthyroïdie, alors que la fixation d'iode est plutôt diminuée. Les immunologistes retrouvent des anticorps antithyroïdiens avec une fréquence allant de 45 % (J. DECOURT) à 68,5 % des cas.

L'anatomopathologiste décrit une dégénérescence des vésicules qui font place à une fibrose, une infiltration diffuse lympho-plasmocytaire, et surtout des cellules géantes mais inconstamment retrouvées. Chronologiquement, on voit d'abord une infiltration, puis les cellules géantes ; la sclérose enfin étouffera la glande.

L'évolution varie selon les auteurs : guérison quasi spontanée, pour J. DECOURT, dans la plupart des cas ; involution complète de la glande pour MICHEAU.

. La thyroïdite de RIEDEL est la plus anciennement décrite. Le terme de "goitre de fer" n'est pas vain. Une fibrose extensive envahit non seulement la glande, mais aussi les tissus voisins qu'elle comprime. Il n'y a plus de plan de clivage. 40 % de ces malades recèlent des auto-anticorps anti-thyroïdiens à un taux généralement faible.

. La thyroïdite de GRIBETZ (strumite lymphocytaire des adolescents) atteint un sujet jeune de façon rapide. C. MICHEAU décrit ainsi l'aspect microscopique :

"Il y a une infiltration lymphocytaire importante avec ou sans centres germinatifs. L'épithélium ne présente jamais de métaplasie oxyphile et forme souvent des projections papillaires à l'intérieur des vésicules qui contiennent peu de colloïdes. On peut

voir quelques rares cellules géantes et la fibrose est généralement discrète".

La strumite de SIMMONDS réalise une atrophie du corps thyroïde chez la femme âgée. La sclérose massive et dense est infiltrée de lymphocytes et de plasmocytes. On trouve, ça et là, quelques cellules de Hürthle.

. En 1912, HASHIMOTO décrit la strumite lymphomateuse primitive ; elle est parfois secondaire à une virose. La femme aux alentours de la ménopause constitue un terrain favori. Les femmes jeunes sont aussi atteintes, bien que plus rarement. L'aspect clinique est celui d'un goitre élastique. On peut tout voir : une hyperthyroïdie, une euthyroïdie et plus rarement, peut-être, une hypothyroïdie qui serait le terme évolutif de la maladie.

L'histologie pose le diagnostic sur trois faits : l'infiltration lymphoïde et plasmocytaire avec souvent des centres germinatifs, la fibrose progressivement extensive, la métaplasie oxyphile de l'épithélium (cellules de Hürthle).

C'est enfin ici que les immunologistes retrouvent, dans une proportion supérieure à 99 % des cas, des anticorps antithyroïdiens à des taux parfois modérés, mais souvent élevés (DONIACH-ROITT). Ces titres permettent de suivre l'évolution de la maladie.

2/- Telles sont les différentes thyroïdites subaiguës et chroniques décrites. Mais les formes intermédiaires multiples viennent souvent tout brouiller. Aussi a-t-on envisagé la possibilité de filiation de telle thyroïdite à telle autre. Quelques exemples illustreront cette conception.

J. DECOURT rapporte deux observations intéressantes :

- CAS N° 1 : Femme de 42 ans, euthyroïdienne, goitreuse depuis 16 ans, à la suite d'une parotidite ourlienne typique avec thyroïdite. La fixation d'io-

de 131 est légèrement trop élevée. Il y a deux nodules chauds en scintigraphie.

Thyroïdectomie. Sous le microscope, on voit une sclérose hyaline, des follicules lymphoïdes; sur de nombreuses plages, les vésicules sont dissociées; les cellules en sont soit isolées par des lymphocytes, soit hyperplasiques, saillant dans la lumière très pauvre en colloïde.

Un mois après, les anticorps anti-thyroïdiens seront dosés à des titres très élevés. Ces taux iront decrescendo par la suite.

- CAS N° 2 : Une femme de 44 ans, euthyroïdienne, est porteuse d'un petit goitre, très dur, granité, nodulaire. La V.S. accélérée (50 mm dans la 1e heure) accompagne une hypergammaglobulinémie. Les anticorps sont élevés modérément. Le cancer est difficile à éliminer avec certitude ; la thyroïdectomie est faite.

A l'histologie, on trouve : une sclérose importante, des nodules lymphoïdes, pas de cellules géantes, du tissu glandulaire où ne persistent que quelques vésicules petites et sans colloïde, et des cellules thyroïdiennes isolées et rares avec des atypies nucléaires.

Le premier cas, de l'avis même de l'auteur, chevauche les thyroïdites de QUERVAIN et de HASHIMOTO ; le deuxième cas est à mi-chemin entre thyroïdite de HASHIMOTO et de RIEDEL.

Enfin, pour certains, la strumite de SIMMONDS serait le résultat d'une maladie de HASHIMOTO arrivée à son terme. C. MICHEAU rapporte les thyroïdites de SIMMONDS et de RIEDEL.

Bref, ces affections ont de nombreux points communs :

- l'étiologie, souvent non retrouvée ou hypothétique ;
- les manifestations cliniques et même l'évolution la plus commune vers l'involution de la glande;

- l'histologie, puisque partout on retrouve la sclérose, l'infiltration lympho-plasmocytaire, la destruction des vésicules. (C'est le mode de destruction de cet épithélium qui offre le plus de variations d'une maladie à l'autre).
- les anticorps anti-thyroïdiens peuvent être retrouvés dans tous les cas, à des taux plus ou moins élevés. Ces taux n'ont pas de valeur diagnostique. Ces anticorps peuvent faire défaut plus ou moins fréquemment selon la maladie considérée.

3/- Devant ces ressemblances, il nous paraît utile de reposer la question : Ne s'agit-il pas d'une même affection thyroïdienne subaiguë évolutive, saisie à divers stades ou dans divers territoires ? Aucun détail capital (Insistons sur ce mot) ne permet actuellement de disséquer ce groupe de maladies ; n'est-il donc pas trop tôt pour le faire éclater ? L'histoire même de la maladie de Hashimoto met en relief cette hâte de conclure. La voici :

a)- En 1912, HASHIMOTO décrit la maladie qui porte aujourd'hui son nom et l'isole des autres strumites.

b)- En 1925, HEKTOEN montre, par ailleurs, les propriétés antigéniques de la thyroglobuline. Prélevée sur un lapin, injectée à un autre, elle provoque l'apparition d'iso-anticorps.

c)- La période 1955-1956-1957 est capitale pour deux raisons : les travaux de WITEBSKY et ROSE et ceux de DONIACH et ROITT.

. WITEBSKY et ROSE injectent à un lapin un broyat de fragment de sa propre thyroïde. Rien ne se produit.

La même expérience, répétée avec l'adjuvant de Freund mêlé au broyat, permet de constater trois phénomènes :

- Apparition d'anticorps anti-thyroïdiens circulants.

Ils sont spécifiques.

- Apparition en 6 à 8 semaines d'une hypersensibilité retardée à l'égard de la thyroglobuline.

- Développement en 6 à 8 semaines, sur la thyroïde, de lésions histologiques proches (le mot est important) de celles observées dans la maladie de Hashimoto.

. Mme DONIACH et ROITT dosent les anticorps anti-thyroïdiens de la maladie de Hashimoto. Ils existent dans 99,8 % des cas et leur taux est élevé.

d)- Ainsi, la maladie de Hashimoto entre dans son histoire moderne. On tend à en faire une entité bien particulière parmi les thyroïdites subaiguës. Elle est définie par son étiologie auto-immune dont le mécanisme reste encore à expliquer. Elle est définie par son histologie : c'est une thyroïdite lymphomateuse. Elle est définie par son évolution : c'est une thyroïdose involutive.

e)- Cependant, les recherches plus fréquentes d'anticorps chez les malades d'une part, le perfectionnement des techniques immunologiques d'autre part, vont mettre en évidence la fréquence avec laquelle on retrouve des anticorps anti-thyroïdiens au cours de toute atteinte thyroïdienne et même chez des sujets normaux. S'ils existent à des taux élevés dans 99,8 % des maladies de Hashimoto, pour DONIACH, on les retrouve également :

- dans les autres thyroïdites subaiguës, nous l'avons vu (DE QUERVAIN : 45 à 68,5 % - RIEDEL : 40 %) ;

- dans le myxoedème commun de l'adulte : une étude de différents auteurs portant sur plusieurs centaines de malades permet d'avancer le nombre de 80 % et même de 75 à 90 %. La négativité des réactions correspondant le plus souvent aux myxoedèmes fort anciens.

Notons ici que l'histologie de ces myxoedèmes banaux est proche souvent de celle de la mala-

die de Hashimoto. Est-ce une forme de plus parmi les thyroïdites subaiguës ? Nul ne peut l'affirmer.

- DONIACH et ROITT ont trouvé des anticorps anti-thyroïdiens dans 68 % des cas de goitres colloïdes.

- 57 % des maladies de Basedow ont également des taux décelables d'anticorps. Mais J. DECOURT et DONIACH-ROITT ont fréquemment retrouvé l'image histologique décrite par HASHIMOTO dans ces cas. Ils rappellent que la strumite lymphomateuse peut simuler une maladie de Basedow "banale".

- Le cancer thyroïdien est, lui aussi, accompagné d'anticorps, une fois sur trois pour DONIACH, deux fois sur trois pour J. DECOURT. Mentionnons que le cancer thyroïdien peut être associé à la maladie de Hashimoto; de nombreuses observations en témoignent. W.C. SHANDS, en 1960, à propos de 3 cas personnels, a relevé 66 cas d'une telle association dans la littérature mondiale.

- 35,5 % des adénomes toxines ont des anticorps anti-thyroïdiens.

- Enfin, on les retrouve aussi chez des sujets indemnes de toute lésion thyroïdienne. On ne peut présager de l'avenir de ces personnes. Une recherche systématique d'anticorps anti-thyroïdiens, effectuée sur 400 femmes admises dans un service de médecine générale par BASTENIE et NEVE, s'est avérée positive dans 16 % des cas ; la fréquence de positivité augmentait nettement chez les sujets de plus de 50 ans. Mais il s'agit là d'une population mitigée, ne tenant pas compte de l'âge.

Entre 25 et 50 ans, la proportion varie, selon les auteurs, de 0,5 à 6,5 %. Les femmes sont plus souvent positives que les hommes et à des taux plus élevés (moins de 0,5 % chez les hommes, 2 % chez les femmes, selon une statistique de DONIACH (en 1958)).

SERAFINI trouvera 16 % en 1963.

Cette fréquence avec laquelle on retrouve ces anticorps anti-thyroïdiens entraîne un certain renversement des idées sur la question. On ne les considère plus aujourd'hui comme cause, mais comme conséquence de la lésion thyroïdienne. Leur rôle pathogénique serait ainsi réduit au minimum : l'entretien d'une lésion type Witebsky sur un corps thyroïde préalablement touché. On ne peut actuellement trancher le problème, puisqu'on ne sait explorer que les anticorps circulants, alors que le phénomène de Witebsky est lié aux anticorps cellulaires. Cette expérience n'est, en effet, pas reproductible par injection de sérum du cobaye auto-immunisé à un cobaye consanguin normal. L'injection de cellules lymphoïdes et spléniques, par contre, déclenchera le phénomène. Ces cellules ont été prélevées en cours d'immunisation, avant l'apparition des anticorps circulants (Félix DAVIS et WAKSMAN, 1961). Bien plus, ces cellules mises en culture sécrètent des anticorps spécifiques (ROSE et coll., 1961).

4/- Ainsi, en l'état actuel de la question, notre malade peut être définie comme porteuse d'une thyroïdite subaiguë involutive. Le terme de thyroïdite subaiguë repose sur des critères histologiques : sclérose, infiltration lymphoplasmocytaire, altérations épithéliales. Quant à l'involution, elle est évidente cliniquement et biologiquement : notre malade était myxoedémateuse sans discussion possible. Troisième volet du tryptique : l'hémagglutination passive a été positive au 1/320e en 1963, au 1/5000e en 1964 et, début 1965, Mme DONIACH a trouvé :

- une hémagglutination positive à 1/40e,
- en immuno-fluorescence, des anticorps anti-colloïdes ++ et anticytoplasmiques ++
- une fixation du complément positive à 1/16e.

La précipitation en gélose est restée négative.

C'est à la même époque que Mme CANNAT a découvert une positivité au 1/250.000e. Le titre paraît

énorme. En fait, il n'indique pas un taux d'anticorps plus élevé que chez le Dr. EYQUEM. La technique diffère seule.

Nous pouvons comparer ces taux avec ceux de quelques cas pris dans la littérature, en sachant que les techniques diffèrent d'un laboratoire à l'autre. Une attitude critique est donc de règle :

- SINGER et SAHAY, sur une maladie de Hashimoto associée à une myasthénie grave et à une anémie pernicieuse, ont trouvé une fixation du complément positive à 1/128e et des anticorps anti-colloïde, anticytoplasme, ainsi qu'une hémagglutination positive à des "titres modérés".

- MM. DOMART et HAZARD rapportent un cas de sclérodermie oedémateuse avec thyroïdose de Hashimoto chez un homme.
La réaction en gélose est positive ++. L'hémagglutination est positive au 1/1280e, puis au 1/5000e. Un an après la thyroïdectomie, les taux baissent : gélose négative, hémagglutination au 1/320e.

- MORETTI porte le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto avec un test de précipitation en gélose négatif, une hémagglutination très fortement positive au 1/25000e.

- BASTENIE et NEVE ont trouvé une hémagglutination positive jusqu'au 1/250000e, un titre de fixation du complément au 1/32e dans un cas. Dans un autre cas, plus de 1/2 millionième pour l'hémagglutination et 1/64e pour la fixation du complément.

- J. DECOURT obtient des taux allant de :

. Hémagglutination 1/500.000e et gélose +++,
. Hémagglutination 1/320e et gélose négative pour une maladie de Hashimoto confirmée histologiquement.

Tous les cas ci-dessus concernent des maladies de Hashimoto. Citons un cas de myxoedème exposé par

J. DECOURT : La précipitation en gélose est négative, l'hémagglutination est positive à 1/5000. Rappelons que de nombreux auteurs ont souligné la parenté de la maladie de Hashimoto et du myxoedème qui en serait le terme ultime. Après BASTENIE en 1944, DONIACH et ROITT en 1958 remarquent que non seulement l'histologie est proche dans les deux entités, mais encore que le taux d'anticorps a tendance à décroître au cours de l'évolution d'une strumite lymphomateuse. Ceci expliquerait le taux généralement plus faible des auto-anticorps dans le myxoedème. En dehors de ces arguments, il reste cependant impossible d'affirmer qu'un lien de parenté existe entre les deux maladies, puisqu'on ignore complètement l'étiologie de l'une et de l'autre.

B- Mais cette thyroïdose involutive n'était pas isolée chez notre malade. Il nous faut donc étudier les associations d'une telle entité avec d'autres maladies auto-immunes relevées dans la presse.

1/- En 1957, dans le bulletin du Massachussets General Hospital, on peut lire l'histoire d'une sclérodermie avec atteinte rénale et épanchements péricardique, pleural et péritonéal. L'autopsie découvre une thyroïde fibreuse infiltrée de lymphocytes.

2/- En 1961, MAHAUX, DE PAEPS et NAETS publient deux cas :

- CAS N° 1 : Une femme de 28 ans, goitreuse depuis 10 ans, mais euthyroïdienne. La V.S. à 82 mm dans la 1ère heure accompagne une hypergammaglobulinémie. L'asthénie, les manifestations articulaires évoquent un LED confirmé par la découverte de cellules LE et de facteur antinucléaire. Le syndrome se complète avec paraplégie et fièvre.

La Prednisone amène la sédation. Un an plus tard, on y joint des extraits thyroïdiens.

Deux grossesses vont à terme.

Les anticorps antithyroïdiens sont très élevés (hémagglutination 1/250.000e - fixation du complément 1/32e).

Le sang du cordon du 2me enfant contient des anticorps au même taux, où ils vont rapidement décroître et se négativer.

- CAS N° 2 : Antécédents de thyréotoxicose traitée par antithyroïdiens de synthèse. Six ans après, cette femme de 34 ans développe une éruption lupique, des arthralgies et une atteinte de l'état général. Tous les signes biologiques du LED sont réunis, depuis la leucopénie jusqu'aux cellules LE. La Prednisone amène la sédation. Cependant, le goitre grossit. Il est hyperfixant. Les 8 mC d'iode 131 administrés provoquent une flambée nouvelle du LED et le titre des anticorps antithyroïdiens est très élevé (hémagglutination 1/2 million - fixation du complément 1/64). La Prednisone jugulera cette nouvelle poussée.

3/- En 1962, NAGI rapporte le cas d'une femme de 67 ans, atteinte de sclérodermie confirmée histologiquement.

A l'entrée, on trouve également un goitre et un myoedème. La biopsie thyroïdienne découvre une strumite à tendance cicatricielle où dominent lymphocytes et plasmocytes ; de plus, l'activité glandulaire y paraît réduite. Traitée par antimalariques et corticoïdes, la malade est légèrement améliorée.

4/- En 1963, BUCHANAN signale 17,6 % d'arthrites rhumatoïdes chez les malades atteints de strumite lymphomateuse.

BECKER trouve 9,8 % de modifications histologiques de la thyroïde, parmi 51 patients atteints d'arthrite rhumatoïde. Aucun d'eux n'avait de signes de la série thyroïdienne.

La même année, BASTENIE et NEVE citent 2 femmes de 71 et 45 ans, goitreuses, mais euthyroïdiennes. La seconde est biopsiée et on trouve des lésions focales

de thyroïdite et sclérose associées. Toutes deux sont atteintes d'anémie pernicieuse. Elles ont des anticorps antithyroïdiens.

5/- En 1964, MORETTI rapporte l'observation d'une femme de 57 ans. Outre un lupus érythémateux, elle a une maladie de Hashimoto et un purpura thrombopénique. Les trois sortes d'anticorps (antinucléaires, plaquettaires et thyroïdiens) sont décelées.

DECOURT expose l'anémie hémolytique qui survient chez une myxoedémateuse légère sans goitre. Il y a des anticorps antihématies et le test de Coombs direct est positif. Il y a des anticorps antithyroïdiens (hémagglutination + 1/5000e). Aucun signe clinique et biologique de LED.

La corticothérapie fait disparaître les deux séries d'anticorps.

Fait intéressant, la fille de cette malade, euthyroïdienne, a des anticorps antithyroïdiens au même titre et sa fixation d'iode 131 est légèrement abaissée. Enfin, 3 sur 4 des enfants de cette fille ont des réactions d'hémagglutination positives (1/2500e - 1/640e - 1/340e). Ils sont en parfaite santé, cependant.

DONIACH, ROITT et TAYLOR, dans une remarquable étude statistique, démontre entre autres faits que la présence d'anticorps anti-estomac est nettement plus élevée chez les malades ayant une thyroïdite et chez leurs parents que chez des sujets normaux. 32 femmes et 13 hommes ont une anémie pernicieuse et une thyroïdite.

6/- En 1965, GOUDIE cite des associations de la maladie de Hashimoto à l'anémie pernicieuse, la maladie d'Addison, la cirrhose du foie.

MM. DOMART et HAZARD exposent l'observation, déjà citée plus haut, d'un homme de 40 ans atteint de

sclérodermie confirmée histologiquement et thyroïdose de Hashimoto, avec un goitre. Les signes d'insuffisance thyroïdienne sont discrets cliniquement, mais nets biologiquement (fixation nulle d'iode 131). L'histologie, le taux élevé des anticorps (hémagglutination positive à 1/5000e - précipitation en gélose ++), tout confirme le diagnostic de Hashimoto. Un B.W. dissocié et transitoirement positif, l'hypergammaglobulinémie sont communs à ces deux affections. L'évolution sous corticoïdes est favorable, le taux des anticorps s'efface. L'extrait thyroïdien compense l'hypothyroïdie.

7/- En 1966, SINGER et SAHAY publient le cas d'une femme de 48 ans. Elle avait une myasthénie grave, une maladie de Hashimoto et une anémie pernicieuse.

Nous étudierons mieux son cas dans le chapitre suivant. Disons cependant qu'elle avait un lymphoépithélioma thymique. On a trouvé des anticorps anti-muscle, anti-thyroïde et anti-estomac. Il y avait une achylie histamino-résistante et le facteur intrinsèque était absent du liquide de tubage gastrique.

Tels sont les faits réunis autour de cette thyroïdose involutive auto-immune.

III- LA GASTRITE INTERSTITIELLE.

A- Sa situation nosologique.

1/- Elle semble assez claire. Rappelons brièvement les faits.

. Madame DONIACH analyse le sérum et nous communique les résultats :

- Anticorps anti-estomac en immunofluorescence ++
- Réaction de fixation du complément : positive au 1/128e.
- Anticorps anti-facteur intrinsèque ?

A son avis, les titres sont élevés.

. Le Dr. ZEITOUN étudie la sécrétion gastrique ; il conclut à une achlorhydrie chimique, d'une part, et à la persistance d'un certain nombre de cellules pariétales, d'autre part.

. Le Dr. POTET pratique une gastro-biopsie. Il pose le diagnostic de gastrite interstitielle avec discrètes altérations parenchymateuses.

Hélas, il lui a été impossible de compter les cellules acides ; mais la structure histologique de l'estomac est malgré tout moins perturbée que ne le laissaient attendre les résultats du tubage.

. Sept mois après ces examens, la malade se plaint de l'estomac. Douleurs au cours des repas. Le phosphabogel les calmera.

Ainsi, on peut dire qu'il s'agit d'une gastrite interstitielle quasiment latente, car récente cliniquement, peu douloureuse, non hémorragique. L'estomac n'a pas été exploré radiologiquement. Surtout, on a trouvé des anticorps anti-estomac à titre élevé. Y a-t-il des anticorps anti-facteurs intrinsèques ? Nous attendons la réponse.

En effet, une gastrite et des anticorps évoquent aujourd'hui l'anémie de Biermer. Quand bien même on retrouverait des anticorps anti-facteur intrinsèque, force nous est de reconnaître que l'hématologie ne laisserait pas cette hypothèse fleurir.

Rappelons brièvement les données sanguines :

- Une numération formule de Septembre 1966, bien normale compte tenu du passé de la malade (hémoglobine 80 %, 4 millions d'hématies, 6.000 leucocytes dont 7 % d'éosinophiles, 141.000 plaquettes, pas le moindre mégalocyte).

- Un médullogramme (remontant à 1964, il est vrai ; mais la malade n'aocepte pas une nouvelle ponction de gaieté de coeur). Il avait ramené une

moelle dans les limites de la normale. En tout cas, aucun élément pathologique dedans.

- Enfin : bilirubinémie : 7,5 mg o/oo
  fer sérique ..: 63 gamma pour 100 ml
  sidérophiline saturée à 21 %.

Au total : gastrite interstitielle, nettement achlorhydrique, quasiment latente, accompagnée de titres élevés d'anticorps, anti-estomac, sans anomalie hématologique décelable actuellement.

2/- Quelle est la signification statistique de ces anticorps anti-estomac ? Une étude de IRVINE et collaborateurs va nous aider à répondre à cette question. L'auteur utilise trois groupes de sujets : sujets témoins, sujets atteints de maladie de Hashimoto (histologiquement confirmée) ou de myxoedème "banal" sans goitre, sujets atteints d'anémie pernicieuse enfin. Il y étudie les pourcentages d'anticorps antithyroïdiens et gastriques, ainsi que le pourcentage de facteur antinucléaire.

Il trouve des anticorps anti-estomac chez 63 % des anémies pernicieuses, chez 30 % (ou 23 % selon la technique) des maladies de Hashimoto et myxoedème, chez les sujets témoins de 3 à 8 %.

Il compare ces résultats aux pourcentages d'anticorps anti-thyroïdiens, parmi les anémies pernicieuses 27 %, parmi les strumites lymphomateuses et myxoedèmes 70 %, parmi les témoins 9 %. Notons ici que l'âge et le sexe ne sont pas précisés.

En ce qui concerne le facteur antinucléaire, on en décèlerait dans 4 % des anémies pernicieuses, 4 % des maladies de Hashimoto et myxoedème, 3 % des témoins.

Enfin, l'auteur termine sur quelques remarques. Ni le taux des anticorps anti-estomac ni leur existence ne permettent de présumer de l'atteinte histologique gastrique dans son existence même ou son degré. Bien plus, on peut voir une achlorhydrie histamino-

résistante marquée et une gastrite histologiquement sévère, sans que des anticorps anti-estomac soient décelables dans le sérum du patient. Cependant, il faut reconnaître que, dans la grosse majorité des cas, la présence de ces anticorps accompagne une diminution plus ou moins marquée de la sécrétion acide, une modification quelconque plus ou moins profonde de la muqueuse gastrique (gastrite inflammatoire non spécifique ou gastrite atrophique).

B- Voyons maintenant à quelles affections avec auto-anticorps une telle atteinte gastrique peut être associée.

1/- Bien que notre malade n'offre aucun signe hématologique, il est aujourd'hui admis par nombre d'auteurs que c'est par l'intermédiaire d'une gastrite particulière avec auto-anticorps que survient l'anémie pernicieuse. IRVINE montre bien cette progression dans son étude statistique. Tous les sujets ayant des anticorps anti-estomac, l'un d'eux a une anémie mégaloblastique typique ; deux autres n'ont qu'un test de Schilling équivoque, un taux sérique bas de vitamine B12 ; un quatrième enfin, qui avait une achlorhydrie et un test de Schilling normal, aura un test de Schilling équivoque et une gastrite aggravée l'année suivante.

2/- Ces faits nous permettent d'introduire une observation de HALONEN et FORSELL remontant à 1958. Une femme de 61 ans est porteuse d'une anémie pernicieuse cryptogénétique avec achylie gastrique histamino-résistante. La moelle est typique. Les extraits de foie font régresser les symptômes. Deux ans plus tard, se déclare une "hypothyroïdie primaire spontanée". Les aspects clinique et biologique sont typiques du myxoedème, mais le traitement va décompenser l'anémie. Les deux traitements vitaminique et thyroïdien seront donc menés de front.

Deux autres observations des mêmes auteurs relatent l'histoire d'une anémie pernicieuse, aggravée par une thyrotoxicose, puis guérie par le traitement

antithyroïdien (chirurgical ou radio-actif).

3/- IRVINE fait remarquer que l'achlorhydrie persiste au cours des hypothyroïdies traitées.

IRVINE encore rapporte le cas de 14 hypothyroïdies. Six d'entre elles ont des anticorps anti-thyroïdiens. Et ce n'est que parmi ces six dernières que l'on trouve cinq sujets porteurs d'anticorps anti-estomac. Les huit autres n'ont aucune espèce d'anticorps thyroïdien ou gastrique.

Enfin, ce même auteur a cherché des anticorps anti-estomac dans différentes maladies : 5 % des arthrites rhumatoïdes en ont. Par contre, il n'en a trouvé chez aucun lupus érythémateux disséminé, alors que tous ont des facteurs antinucléaires. On peut rapprocher ce fait des taux égaux et faibles : 3 et 4 %, de facteurs antinucléaires retrouvés chez les anémiés pernicieux et les maladies de Hashimoto.

IV- LES FACTEURS ANTINUCLÉAIRES ET RHUMATOÏDES, L'HYPERGAMMAGLOBULINEMIE.

A- Les facteurs antinucléaires.

1/- Chez notre malade, trois recherches ont eu lieu : la première fin 1963, négative ; les 2e et 3e au cours de l'année 1965, positives en immunofluorescence à 8 mois d'écart (de + à ++ 1/100). Il s'agirait de deux types d'anticorps, l'un donnant un aspect homogène du noyau, l'autre prédominant réagissant avec un constituant nucléolaire. Le problème qui se pose est de savoir la signification exacte de ces anticorps.

Nous avons vu que notre malade en possédait deux sortes. SELIGMAN nous dit que la technique d'immunofluorescence indirecte est actuellement la plus employée. On peut observer, dit-il, divers aspects :

- Des images d'aspect homogène où l'ensemble du noyau est uniformément fluorescent, du moins au faible

grossissement. Les anticorps anti DNP, en particulier, donnent ce type de fluorescence.

- Des images d'aspect moucheté, dans un noyau dont les limites n'apparaissent pas nettement. L'antigène impliqué ici serait probablement une glycoprotéine.

- La fluorescence nucléolaire est beaucoup plus rarement observée. La nature du facteur donnant cet aspect n'a pas été encore élucidée. L'hypothèse d'un anticorps réagissant avec l'acide ribonucléique nucléolaire n'avait pas encore été vérifiée en Juillet 1965.

- Une fluorescence à la périphérie du noyau avec "exsudation" de matériel nucléaire fluorescent se verrait parfois avec des anticorps anti-DNA. Mais cet aspect n'est probablement pas spécifique de ces anticorps.

Ainsi peut-on dire que notre patiente recèle dans son sérum des anticorps antinucléolaires et des anticorps réagissant avec l'ensemble du noyau et donnant un aspect homogène.

Ce fait contraste avec la négativité de trois recherches de cellules LE négatives en Décembre 1963 et Février 1964. Ici se pose un problème de dates mis en évidence par le tableau ci-dessous.

TABLEAU N° 9

Dates	Déc. 63	Fév. 64	Nov. 64	Janv. 65	Oct. 65
Cell. LE	(-) (-)	(-)			
Anticorps anti-nucléaires	(-)		(+) 1/50	(+) 1/100	(+) 1/100

2/- Mais ces anticorps antinucléaires sont plus ou moins régulièrement retrouvés dans diverses maladies. Nous suivrons ici une étude de

SELIGMANN.

- Avant tout dans le LED, où ils atteignent des titres élevés, parallèlement à l'évolution de la maladie. Ils sont toujours supérieurs au 1/100e lors de la poussée initiale. Ils disparaissent fréquemment durant les rémissions. Enfin, ils sont nombreux et associés à d'autres signes biologiques, notamment cellules LE et phénomène LE.

- L'hépatite lupoïde, à la nosologie encore bien imprécise, offre des anomalies immunologiques tout à fait analogues à celles du LED : facteurs antinucléaires à titres élevés et aspect homogène en immunofluorescence, anticorps anti-DNA chez cinq malades sur dix.

- Le lupus discoïde chronique : l'immunofluorescence y décèle des facteurs dans 40 % des cas. SELIGMANN n'a jamais trouvé d'anticorps anti-DNA, de cellules LE, de signes patents de maladie lupique dans ce groupe de malades.

- En ce qui concerne la polyarthrite rhumatoïde, nous rapporterons l'expérience de deux auteurs.

• IRVINE retrouve un facteur antinucléaire 6 fois sur 64 malades, soit dans 9,3 % des cas.

• SELIGMANN, lui, en trouve dans 44 % des cas. Mais il fait remarquer que son recrutement est spécial, "ne concernant que des malades pour qui on discutait l'éventualité d'un LED ou chez qui on avait trouvé des cellules LE ou des cellules à inclusions".

Dans ces conditions, cet auteur a trouvé des titres inférieurs à 1/100 et des anticorps anti-DNA dans un seul cas. Chez l'enfant, 6 fois sur 18, les résultats ont été positifs.

- La sclérodermie donne, dans 75 % des cas, une fluorescence nucléolaire positive pour des titres le plus souvent élevés. Mais quelques-uns de ces malades présentaient également des signes de dermatomyosite ou d'arthrite rhumatoïde.

- Le syndrome de Gougerot-Sjögren s'accompagne d'anticorps antinucléaires 8 fois sur 16. Mais 4 de ces malades y associaient des signes de sclérodermie ou d'arthrite rhumatoïde.

- Enfin, 29 % des polymyosites et dermatomyosites, 17 % des périartérites noueuses ont des réactions positives ne dépassant pas 1/500e pour les premières, inférieures à 1/100e pour les dernières.

- Les pourcentages de SELIGMANN et IRVINE sont en désaccord au sujet des myasthénies.

SELIGMANN dit 10-20 % de cas positifs.

IRVINE, sur 35 cas (comprenant 6 cas associés, l'un avec une anémie pernicieuse, 3 avec une thyrotoxicose, 1 avec une maladie de Hashimoto, 1 avec une arthrite rhumatoïde), ne trouve de facteur antinucléaire qu'une seule fois.

- Sur 4 malades atteintes d'anémie cryptoblastopénique pure avec tumeur thymique, toutes possédaient des anticorps antinucléaires, 3 fois à des titres élevés.

- 4 sur 6 purpuras hyperglobulinémiques de Waldenström avaient ces facteurs à titres élevés.

- BUCHANAN et collaborateurs nous apprennent que 5 sur 14 des maladies de Hashimoto (toutes des femmes) ont des anticorps antinucléaires, soit 35,7%. Il n'a pas trouvé d'anticorps antinucléolaires.

B- Le facteur rhumatoïde.

Le 17 Décembre 1963, le laboratoire de M. le Pr. de SEZE a trouvé :

- Réaction du type Waaler-Rose : négative.
- Réaction au latex en tubes : positive entre 1/200 et 1/2000.

Le "facteur rhumatoïde", responsable de la positivité des tests de Waaler-Rose et du type FII

(Latex ou hématies tannées), est une bêta-2-macroglobuline 19 S, définie par les propriétés agglutinantes vis-à-vis des gammaglobulines 7 S préalablement altérées. Il en existe deux types responsables de la positivité des tests, soit du type Waaler-Rose, soit du type FII. La positivité de ces tests du type FII, où les gammaglobulines sont modifiées par agrégation sur un support inerte, est loin d'être l'exclusive de l'arthrite rhumatoïde. OKA et MARTTI ont récemment publié un papier portant sur 3 cas de thyroïdite subaiguë. Le tableau ci-dessous exposé leurs résultats :

TABLEAU N° 10

CAS	N° 1	N° 2	N° 3
Latex	1 +++	1 +	1 -
W.R.	-	-	-

Ces deux auteurs voient dans cette positivité un argument en faveur de l'auto-immunité de la maladie.

C- Les protéines sanguines.

Elles ont été explorées par électrophorèse et immuno-électrophorèse. Les résultats sont consignés sur le Tableau N° 5.

Il est facile de remarquer l'augmentation des alpha-2 et des gammaglobulines. L'immuno-électrophorèse précise, outre l'élévation des gamma, une bêta-2-macroglobuline qui est modérément élevée et retrouvée une seule fois en 1963. La bêta-2-A-globuline est ici sensiblement normale.

D- Enfin, une dernière remarque : l'éosinophilie est souvent élevée dans notre cas. Le chiffre minimum moyen est d'environ 3 % ; on peut

avancer 6 % pour le chiffre maximum moyen. Mr. DOMART en trouve 3 % dans son cas de sclérodermie avec thyroïdose de Hashimoto. NAGI, 6 % dans un cas de Hashimoto avec scléromyxoedème et dermatomyosite.

E- Enfin, toute la famille a été explorée assez complètement.

1/- Cette famille est nombreuse : 9 frères et soeurs, le père et la mère. Nous ignorons tout des ascendants. L'analyse des résultats montre :

. Dans les colonnes verticales :

- Présence d'anticorps antinucléaires en immunofluorescence, chez 4 membres, avec un titre supérieur ou égal au 1/10 ;
- Test au latex positif, chez 3 membres ;
- Immuno-électrophorèse pas très caractéristique ;
- Anticorps antiplaquettaires présents chez 4 membres, dont 2 mères de famille ;
- Les anticorps antileucocytes ne sont positifs que chez le propositus (transfusé) et une soeur mère de famille.

. Dans les colonnes horizontales, c'est évidemment la soeur, Jacqueline LEN..., qui se rapproche le plus du propositus (immunofluorescence, antithyroglobuline, test au latex).

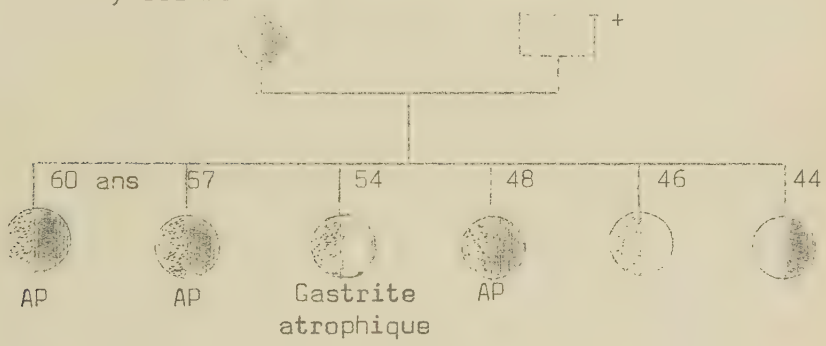
2/- La littérature nous offre quelques exemples d'études familiales :

a)- BUCHANAN et collaborateurs étudient 36 parents de malades atteints de thyroïdite auto-immune. Les 13 hommes sont normaux, sauf un chez qui on trouve la présence de facteur antinucléaire. Les 23 femmes offrent quelques anomalies. Les âges s'étalent de 19 à 66 ans. 9 ont des anticorps anti-thyroïdiens à l'hémagglutination et 6 ont des facteurs antinucléaires.

b)- DONIACH et I.M. ROITT publient une étude familiale double sur l'auto-immunité dans la thyroïdite et l'anémie pernicieuse. Outre l'étude d'une famille dont la mère avait un myxoedème, 3 filles firent une anémie pernicieuse entre 20 et 30 ans, tandis qu'une quatrième était atteinte de gastrite atrophique. Toutes avaient des auto-anticorps.

Cet arbre généalogique est reproduit ci-dessous :

TABLEAU N° 11



Anticorps anti-thyroïdiens : 1 descendant
1 ascendant

Anticorps anti-estomac : 2 descendants

Les 2 sortes d'anticorps : 3 descendants

Mme DONIACH et ROITT, en 2 tableaux particulièrement clairs, démontrent que, chez 269 parents de 84 thyroïdites, 46 % ont des anticorps antithyroïdiens contre 15 % chez les sujets témoins ; 20 % ont des anticorps anti-estomac contre 8 % chez les sujets témoins.

De même, chez les 113 parents de malades atteints d'anémie pernicieuse, 36 % ont des anticorps anti-estomac contre 6 % chez les témoins ; 50 % ont des anticorps antithyroïdiens contre 15 % chez les

sujets témoins.

De plus, ils remarquent que l'incidence des anticorps est significativement plus élevée dans le sexe féminin que dans le sexe masculin.

c)- Enfin, nous possédons également une étude de IRVINE et collaborateurs.

Ils rapportent l'histoire de deux jumelles de 38 ans qui, le même mois de la même année, débutèrent, bien que vivant séparément, une anémie pernicieuse latente. Le laboratoire montra des taux d'anticorps anti-estomac et anti-thyroïdiens exactement identiques.

Les résultats de deux autres familles sont reportés ci-dessous sous forme de tableaux.

TABLEAU N° 13

SUJETS Sexe	Âge	LIEN de PARENTE	DIAGNOSTIC	ANTICORPS CYTOTOXIQUES IF	ANTICORPS CYTOTOXIQUES TFT	ANTICORPS PARIETAUX Tube	ANTICORPS PARIETAUX IFI	ANTICORPS PARIETAUX Pilules	ANTIGENE A L'HISTAMINE (mg. de Histamine base test à l'his.)	FORME GASTRIQUE
F	71	Proposita	Anémie pernicieuse diabète	±	32	nég.	nég.	nég.	Achlorhydrie	Gastrite atrophique (P±, L+++)
M	75	Mari	-	++	256	nég.	8	nég.	-	-
F	48	Fils	-	++	256	nég.	nég.	nég.	1,1	Gastrite (P+++, L+++)
M	41	Fils	-	++	16	nég.	nég.	nég.	-	-
F	40	Fille	-	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	8,0	Normale (P+++, L±)
F	36	Fille	-	++	64	nég.	nég.	nég.	Achlorhydrie	-
M	37	Fils	-	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	-	-
F	31	Jumeaux	-	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	-	-
F	31	uniovul.	-	nég.	nég.	nég.	nég.	nég.	-	-
F	73	Proposita	Maladie de Basti-moto	-	8	256	512	+	8,2	Gastrite (P+++, L+)
F		Soeur	-	-	16	nég.	nég.	nég.	-	-
F	51	Soeur	-	±	nég.	nég.	nég.	nég.	-	-
F	47	Soeur	-	-	4	nég.	nég.	nég.	-	-
F	45	Soeur	-	-	8	nég.	nég.	nég.	-	-

Enfin, 8 malades sur 27 anémies pernicieuses avaient une histoire familiale d'anémie pernicieuse ou de maladie thyroïdienne. Chez les sujets témoins, 1,9 % seulement d'entre eux racontaient une telle histoire familiale.

DISCUSSION DE L'UNITÉ MORBIDE

Jusqu'ici, nous nous sommes penché sur des faits : cadre nosologique de chacune des manifestations, association de ces manifestations entre elles ou avec d'autres du même type, retrouvées dans la littérature.

Au terme de cette étude, il est tentant de proposer un cadre unique pour toutes ces manifestations. Un seul lien attache ce purpura thrombopénique idiopathique à cette thyroïdose involutive, à cette gastrite interstitielle, à ces anticorps antinucléaires. Ce lien est l'auto-immunité, qu'elle soit probable ou démontrée.

Comment donc se représenter cette pathologie auto-immune ? Faut-il en faire une unité ou au contraire la dissocier ?

Dans la première hypothèse, celle de l'unité, on pourrait imaginer que l'atteinte d'emblée d'un certain nombre d'organes réalise une polyviscérite lupique, de la même façon qu'une, puis plusieurs viscérites successivement superposées. Il n'y aurait pas plusieurs, mais une seule maladie : le LED. Tout le reste ne serait que formes cliniques tronquées de cette maladie générale.

Dans la seconde hypothèse, il y aurait de nombreuses maladies non reliées l'une à l'autre, si ce n'est par cette auto-immunité. Et le mécanisme de cette auto-immunité étant le même au niveau de chaque organe, y a-t-il une cause commune ou plusieurs causes (une ou plusieurs pour chaque organe) à la fabrication d'auto-anticorps ? En d'autres termes,

l'auto-immunité relève-t-elle d'un trouble "central" du tissu immunologiquement compétent ou non ? De toute manière, il n'y aurait pas de formes de passage d'une maladie à l'autre, malgré ce "dénominateur commun".

Avec d'autres auteurs (Mme DONIACH et ROITT, IRVINE, DOMART et HAZARD), nous pensons, au terme de cette étude, que la thyroïdose involutive, la gastrite achylique histamino-résistante sont génétiquement déterminées. Le gêne apparaît dominant. Il pourrait ainsi se confirmer ultérieurement que l'affaiblissement de la tolérance immunitaire serait d'autant plus grand qu'un nombre plus important de telles manifestations surviendraient chez un même sujet.

Emettre ces hypothèses n'est pas un vain jeu de l'esprit. Tout le problème pronostique et thérapeutique y est contenu :

Cette jeune malade est-elle menacée ou non d'un lupus érythémateux disséminé ? Faut-il ou non la traiter comme telle ? Quelle sera l'influence d'un mariage avec la, ou les maternités, en perspective ? Quel est le risque de maladie pour sa famille ?

En pratique, les poussées de purpura ont été traitées à chaque crise par un traitement corticoïde à doses modérées (Cf. Tableau N° 8). Les hémorragies ont été compensées par du sang. L'hypothyroïdie est traitée en permanence. Vu le risque d'éclosion d'une maladie lupique déclenchée par le traumatisme opératoire, la splénectomie a été jusqu'ici évitée et paraît devoir l'être à l'avenir, quelle que soit la gravité ultérieure du purpura. Mais ne vaudrait-il pas mieux tenter de traiter en permanence "la maladie auto-immune" elle-même ? De nouvelles études sont souhaitables pour déterminer l'efficacité et les indications d'un traitement continu par immunosuppresseurs.

C O N C L U S I O N S

Au cours de ce travail, nous avons rapporté une observation personnelle concernant l'apparition successive de plusieurs maladies avec auto-anticorps :

- purpura thrombopénique idiopathique,
- thyroïdose involutive,
- gastrite interstitielle,

auxquels se joignent des anticorps anti-nucléaires.

Ce cas nous a permis la discussion du concept de la maladie auto-immune. Il existe d'assez nombreuses lacunes d'ordre biologique pour affirmer l'unité de ce syndrome.

Tout d'abord, la situation nosologique de chacun de ces éléments demeure encore relativement floue:

- En ce qui concerne le purpura thrombopénique idiopathique, nous avons vu que la majorité de ces purpuras restent isolés cliniquement. Nous savons que les anticorps antiplaquettaires ne sont décelés que dans la moitié des cas ; on ne peut que supposer leur existence ailleurs. L'insuffisance de nos techniques est donc ici incriminée.

- En ce qui concerne le cadre des thyroïdites chroniques, la confusion règne encore. Les points communs sont nombreux d'une maladie à l'autre, tandis que les différences restent mineures. Nous avons dû nous satisfaire du terme de "thyroïdose involutive", chez notre malade. Il nous paraît trop tôt pour enfermer ce type de maladie dans une classification

rigide.

- En ce qui concerne la gastrite interstitielle, nous avons assisté à son éclosion progressive, de la simple manifestation biologique à l'épigastralgie. Aucune des données en notre possession ne nous permet de prévoir une évolution vers la gastrite atrophique de l'anémie de Biermer.

- En ce qui concerne les anticorps antinucléaires, notre malade en recèle deux types : anti-DNP et anti-nucléolaires. La positivité du test au latex en tubes s'accorde fort bien avec l'immuno-électrophorèse qui retrouve, outre une hypergammaglobulinémie, une augmentation d'une bêta-2-macroglobuline.

- Nous avons relevé une éosinophilie quasi constante. D'autres auteurs l'ont mentionnée avant nous.

La littérature récente nous offre un bon nombre de cas où l'on voit des maladies de notre observation associées entre elles ou à d'autres entités du même type :

- Anémie pernicieuse, thyroïdite chronique et anticorps antiglobulines (BASTENIE et NEVE, 1963).
- Relations entre l'anémie pernicieuse et la pathologie thyroïdienne, à la lumière des études immunologiques (DONIACH et ROITT, 1964).
- Thyroïdite de Hashimoto, lupus érythémateux et purpura thrombopénique (MORETTI, 1964).
- Myasthénie grave, thyroïdite de Hashimoto et anémie pernicieuse (SINGER, 1966).

Enfin, notre enquête familiale a montré un certain nombre d'anomalies dans la fratrie : anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde, éosinophilie, réticulocytose, sont élevés avec une fréquence anormale.

Au terme de cette étude, nous avons cherché à placer les manifestations de notre jeune malade dans le cadre de la pathologie auto-immune. On peut concevoir, soit une évolution progressive vers la maladie lupique, soit un affaiblissement de la tolérance immunitaire génétiquement déterminée.

En l'absence de connaissances plus précises, le traitement est resté purement symptomatique. De nouvelles études sont donc souhaitables. En leur attente, les discussions pronostiques et thérapeutiques que soulève le cas de cette jeune fille sont loin d'être éteintes.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

J. ROCHE

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

M. LAMOTTE

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANDRE (R.) - Etat actuel, traitement, surveillance et pronostic de l'anémie de Biermer.- Revue du Praticien, 1966, XVI, 14 : 1927-42.

2 - BALLERINI, LA PLAGIA, PUNTURIERI, TENZE - On the relations between idiopathic thrombopoenic purpura and systemic lupus erythematosus.- Policlinico, 1962, 69 : 777, 90.

3 - BASTENIE, NEVE - Pernicious anemia, chronic thyroïditis and thyroglobuline antibodies.- Lancet, 1963, 1 : 1110-1.

4 - BECKER, TITUS, WOOLNER, FERGUSON - Thyroïditis and rhumatoïd arthritis.- Proc. of the staff meetings of Mayo Clinic, 1963, 38/7 : 125-129.

5 - BERNARD (J.) et collaborateurs - Les purpuras thrombopéniques idiopathiques.- Semaine des Hôpitaux, 1964, 5 : 267-302.- Semaine des Hôpitaux, 1964, 7 : 387-411.

6 - BERNHEIM (R.) - Les affections endocriniennes par auto-anticorps.- Le Concours Médical, 1966, 4455-59 (18/6/1966).

7 - BUCHANAN, BECK, ANDERSON, GOUDIE, GRAY, MIDDLETON - Family studies in auto-immune thyroïditis and connective tissue disease.- Scotish Medical Journal, 1965, 10 : 70.

8 - Case records of the Massachussetts General Hospital. Thyroïditis with sclerodermia, Kidney diseases and pericarditis, pluritis, peritonitis effusions. Case 43.341.- New-England Journal of Medicine, 1957, pp. 378-83 (22/8/1957).

9 - CHIMENEZ (H.), KLOTZ (H.P.), SORS (C.) - Histoire naturelle de la maladie de Hashimoto.- Semaine des Hôpitaux, 1961, 65 : 3175-99.

10 - COLOMBANI (J.) - Purpura thrombopénique et anticorps antiplaquettaires.- Vie Médicale, 1964, 45 : 1323-29.

11 - DAUSSET (J.) - Les anticorps antiplaquettes et les tests immunologiques.- Revue du Praticien, 1959, X, 19 : 2087.

12 - DAUSSET (J.), LABLACHE (C.) - Les cytopénies, leucopénies et thrombopénies immunologiques. Entretiens de Bichat, Médecine, 1963, p. 49-54.

13 - DECOURT (J.) - Thyroïdites et auto-immunisation antithyroïdienne.- L'Hôpital (Hors série), 1964, p. 317-22. (Avril 1964).

14 - DECOURT (J.), EYQUEM (A.), SAVOIE (J.) , Mme C. CALMETTES - Les phénomènes d'auto-immunisation en pathologie thyroïdienne.- Semaine des Hôpitaux, 1964, 32 : 1851-66.

15 - DECOURT (J.), DE GENNES (J.L.), MICHARD (J.P.), PETROVER (M.) - Thyroïdites subaiguës non suppurées.- Semaine des Hôpitaux, 1962, 32: 1866-79.

16 - DECOURT (J.), MAUVAIS-JARVIS (P.) - La thyroïdite chronique de Hashimoto.- Revue du Prati-

cien, XV, 15 : 2053.

17 - DONIACH (D.), ROITT (I.M.), TAYLOR (k.B.) - Auto-immunity in pernicious anemia and thyroïditis :-A family study.- Annals of New-York Academy of Sciences, 1965, 124 : 605-25.

18 - DUPUY (R.) - La gastro-entérologie en 1964.- Revue du Praticien, 1965, XV, 12 : 1605.

19 - FORSELL (J.), PENTTI, HALONEN - Thyroïd function and pernicious anemia.- Acta Medica Scandinavica, 1958, CLXII, 1.

20 - GORINS (A.) - Thyroïdites aiguës et subaiguës.- La Clinique, 1959, LIV, 536.

21 - GOUDIE, ANDERSON, GRAY, BAYLE, BUCHANAN - Auto-immune associations of Hashimoto's disease.- Lancet, 1965, 1 : 322-3.

22 - GUERITEE (N.) - Compte rendu des journées endocrinologiques de la Pitié.- Le Concours Médical, 1965, 8720. (15-5-1965).

23 - HAHN (H.B.), HAYLES (A.B.), WOOLNER (L.B.) - Les thyroïdites lymphocytaires chez l'enfant.- The Journal of Pediatrics, 1965, LXV, 1.

24 - HAZARD (J.), DE BAROCHEZ (Y.), KAUFMAN (P.), TOURNEUR (R.), DOMART (A.) - Sclérodermie oedémateuse associée à une thyroïdose de Hashimoto et à une réaction de Bordet-Wassermann transitoirement positive.- Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 116, 1965, N° 7, 745-56.

25 - HERBERT (V.) - Connaissances récentes sur la nature et l'action du facteur intrinsèque.- Revue du Praticien, 1966, XVI, 7 : 929.

26 - IRVINE (W.S.), DAVIES (S.H.), TEITELBAUM (S.),- DELAMORE (I.W.), WYNN WILLIAMS (A.) - The clinical and pathological significance of gastric parietal cell antibodies.- Annals of New-York Academy of Sciences, 1965, 124 : 657, 91.

27 - KLOTZ (H.P.), CHIMENEZ (H.) - La maladie de Hashimoto, une thyroïdose involutive.- Entretiens de Bichat, Médecine, 1961.

28 - LEVINE (S.), MARTIN (A.), SHEARN (Oakland, Calif.) Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus.- Archives of Internal Medicine, 1964, 113 : 826-36.

29 - MAHAUX (J.), DE PAEPES (J.), NAETS (J.P.) - Autoimmune thyroïditis associated with systemic lupus erythematosus.- Lancet, 1961, 2 : 550-1.

30 - MICHEAU (C.) - Anatomie pathologique des strumites.- La France Médicale, 1964, 6.

31 - MORETTI (G.), RIVIERE (S.), STAEFFEN (J.), MULLET (M.), AMOURETTI (M.) - Thyroïdite de Hashimoto, lupus érythémateux et purpura thrombopénique, association auto-immune.- Semaine des Hôpitaux de Paris, 1964, 49 : 2674-77.

32 - NAGI-SZODORAY - PONGRACZ - Gleichzeite Erscheinung einer Hashimoto Kraukheit, dermatomyositis und Scleromyxoedem.- Zeitschrift für Haut., 1962, 33 : 25, 9.

33 - NESSER-LAPINSKI - Systemic lupus erythematosus presenting as thrombocytopenic idiopathic purpura.- South Africa Medical Journal, 1958, 32, 32 : 809-10.

34 - OKA, MARTTI - Latex slide in thyroïd disease.-

Acta Medica Scandinavica, 1966, 179 : 253-5.

35 - RABINOVITZ (Y.), DAMESHEK (W.) - Systematic lupus erythematosus occuring after "idiopathic" thrombocytopenic purpura a review.- Annals of Internal Medicine, 1960, 52 : 1-28.

36 - SELIGMANN (M.) et CANNAT (A.) - Les anticorps antinucléaires du lupus érythémateux disséminé.- Revue du Praticien, 1965, XV, 19.

37 - SIGUIER (F.), BETOURNE (C.), GODEAU (P.), LEBORGNE (P.) - Grand lupus érythémateux rapidement mortel survenant au décours d'une splénectomie pour purpura thrombopénique d'allure essentielle.- Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux, 1961, 5-6, 159-162.

38 - SINGER (W.), SAHAY (B.M.) - Myasthenia gravis, Hashimoto's thyroïditis and pernicious anemia.- British Medical Journal, 1966, 5492 : 904.